UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 28

Influences réciproques de la grossesse et de la maladie de Parkinson

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1947

PAR

René PETIT

MEMBRES DU JURY

MM SOREL, *Président.*
CLERMONT
ROQUES } *Assesseurs.*
MOREL
LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 28

Influences réciproques de la grossesse et de la maladie de Parkinson

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1947

PAR

René PETIT

MEMBRES DU JURY

MM SOREL, *Président.*
CLERMONT
ROQUES *Assesseurs.*
MOREL
LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER
	GORSE

Professeurs honoraires

MM. DALOUS, ESCAT, RISPAL, LAFORGUE, ARGAUD, MOOG, MERIEL, CAUBET, MAURIN, RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Clinique médicale	TAPIE	Pharmacie	CAUJOLLE
	ROQUES	Pathologie interne	MOREL
Clinique obstétricale	GARIPUY	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Physiologie	SOULA	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Matière médicale	VINCENT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Clin. otho-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Anatomie	VALLOIS	Chimie biologique	MONNIER (P.)
	CLERMONT	Médecine lég. et déontologie	PLANQUES
Histoire naturelle	DELAS	Histologie et embryologie	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET	Obstétrique	GUILHEM.
Anatomie	M. COULOUMA		

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	LAZORTHES	Chirurgie	RIEUNAU
Histologie	BIMES		DIEULAFÉ
Médecine	GADRAT		DAMBRIN (P.)
	DARNAUD	Ophtalmologie	DEODATI
	GERAUD	Chimie médicale	VALDIGUIÉ
	DARDENNE	Physique médicale	MARQUES
	LAPORTE (J.)	Pharmacie	COUTURIER
Chirurgie	VIRENQUE	Chimie gén. pharm.	BLANC
	GRIMOUD	Histoire naturelle	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY	Clinique de la tuberculose	MOREL (L.)
Cours d'anat. physiol. et pathologique élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM		DAMBRIN (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE	Parasitologie	LASSERRE
Chimie pathologique	VALDIGUIE	Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie minérale	BLANC	Chimie analytique	BLANC
Stomatologie	CADENAT	Hydrologie et géologie	ASTRE
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Médecine sociale et du trav.	BOUNHOURE
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX	Anatomie médico-chirurgic.	THOMAS
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Microbiologie	BOUISSET	Bactériologie et hygiène	LAPORTE
		Urologie	LHEZ
		Ophtalmologie	DEODATI
		Neuro-chirurgie	LAZORTHES
		Oto-rhino-laryngologie	CLAUX

Secrétaire de la Faculté..... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

LE DOCTEUR GEORGES PETIT

Officier de la Légion d'honneur

A MA MERE

A MON FRERE, A MA SŒUR

A MES PARENTS

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Raymond Sorel
Professeur de Clinique Médicale Infantile

Monsieur le Professeur Dominique Clermont
Officier de la Légion d'honneur
Professeur d'Anatomie

Monsieur le Professeur Etienne Roques
Officier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique Médicale

Monsieur le Professeur Louis Morel
Professeur de Pathologie Interne
Chargé du Cours de la Tuberculose

Monsieur le Docteur Jean Lasserre
Médecin Phtisiologue des Hôpitaux
Chargé de Cours à la Faculté

Qu'il nous soit permis de réunir en un même élan de gratitude les membres de notre jury de thèse pour l'amitié qu'ils portent à mon père, pour les exemples et les conseils qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer au cours de notre vie d'étudiant.

Que Monsieur le Professeur Dominique Clermont reçoive ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration pour le dévouement et la science qu'il nous a prodigués au cours d'une grave maladie.

Influences réciproques de la grossesse et de la maladie de Parkinson

L'entrée à la clinique médicale infantile du Professeur Sorel, au mois de juillet 1946, d'une malade présentant un syndrome parkinsonien post-encéphalitique bien constitué évoluant depuis déjà une douzaine d'années, son arrivée avec son enfant de 15 mois présentant de nombreuses malformations congénitales nous a fait penser que son étude au cours de la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité pouvait intéresser, étant donné que cette lésion des noyaux extra-pyramidaux coexiste exceptionnellement avec la grossesse et que les observations en sont très rares. Exceptionnel, par exemple, le cas de son enfant avec de multiples malformations congénitales : en effet, si la littérature médicale relève quelques cas de parkinsoniennes enceintes, nous n'avons pu trouver trace de malformations dans le produit de la conception — la maladie de Parkinson post-encéphalitique ne semblant pas avoir une fâcheuse influence sur le développement du fœtus.

Mais avant d'aborder l'étude des influences réciproques de la maladie de Parkinson et de la grossesse, publions tout d'abord l'observation que M. le Docteur Veaute, de Castres, médecin de la malade, recueillit au jour le jour, puis le résultat de notre examen à la rentrée de la malade et de son fils.

1° Observation du Docteur Veaute :

Claude F.. est né le 22 avril 1945, d'une mère atteinte de maladie de Parkinson à un stade avancé. A la naissance il présentait une imperforation de l'anus qui, dès les premiers jours le mit en danger, puis une hypothrepsie qu'un traitement convenable fit disparaître. De trois à dix mois, il se développa normalement, mais alors il présenta des retards multiples, qui font qu'actuellement, à quinze mois, il ne dit aucun mot, n'a pas de dents et ne peut absolument

pas se tenir assis. Il refuse toute nourriture autre que le biberon. A l'examen, sa corpulence est satisfaisante, mais l'enfant est mou. Il présente de nombreuses malformations congénitales :

— Atrésie du cavum.

— Strabisme interne.

— Absence de luette.

— Cryptorchidie qui viennent compléter l'imperforation de l'anus.

Sa mère est âgée de 38 ans; depuis douze ans déjà elle est atteinte d'un parkinson post-encéphalitique. Au moment de la conception, elle présenta un véritable état précachectique : faciès figé, parole incompréhensible, impossibilité de s'occuper de son ménage. Puis, au cours de l'évolution de la grossesse, on assista à une amélioration progressive de tous les symptômes.

Du point de vue obstétrical, on nota la facilité du palper abdominal par suite de la minceur de la paroi et de la musculature de l'utérus. La dilatation et la descente de la tête furent faciles, par suite de l'amyotrophie pelvienne. L'accouchement fut terminé par une application, facile d'ailleurs, de forceps.

Cette observation est complétée par celle que nous avons recueillie à l'entrée des deux malades.

« Madame F..., de Castres (Tarn), est la mère de deux enfants : une fille de 14 ans, actuellement en bonne santé, qu'elle mit au monde avant de présenter le moindre symptôme de parkinsonisme, et un garçon âgé de 15 mois qui naquit au cours de sa maladie. Elle n'a jamais eu de fausses couches, n'a pas présenté d'antécédents pathologiques jusqu'en 1937, époque à laquelle elle montra les premiers spmptômes typiques d'un parkinson : tremblements, rigidité qui n'ont cessé d'aller en augmentant. Jusqu'en 1943, la malade a pu vaquer à ses occupations, puis devant l'intensité des phénomènes, elle suivit une cure de bulgadone, mais malgré une certaine amélioration tout travail lui fut interdit. En juillet 1944, grossesse : celle-ci est normale et, de plus, elle amène une sensible amélioration dans l'état

de la malade qui pût alors vaquer aux travaux de son intérieur.

L'accouchement a lieu en 1945, accouchement par forceps avec présentation du sommet : A la naissance, l'enfant pèse 4 kilos. Signalons que la montée laiteuse n'a pas eu lieu.

Peu à peu, les divers symptômes du parkinsonisme qui s'étaient amendés au cours de la grossesse réapparurent avec leur intensité première.

Au mois de juillet 1946, cette malade et son fils sont hospitalisés dans le service de notre Maître, le Professeur Sorel. La mère est une parkinsonienne typique, son aspect est véritablement soudé : face monotone, sans expression, comme figée dans de la cire, suivant l'expression classique.

Les segments distaux des mèmbres présentent une attitude en flexion, les avant-bras sont en demi-flexion et en pronation. Les doigts sont réunis en faisceau, les premières phalanges sont fléchies sur le métacarpe, les autres phalanges étant en extension et le pouce opposé aux autres doigts.

La malade marche à petits pas, la tête comme projetée en avant. Le tremblement intéresse les quatre membres : il est menu à oscillations régulières, modérées, lentes : il consiste dans des alternatives d'extension et de flexion des divers segments des membres. Il est continuel, aussi bien à l'état de repos qu'à celui de mouvement, mais il cesse lorsqu'on immobilise les membres.

Les réflexes tendineux sont exagérés. Peu de troubles subjectifs, par contre : la malade n'accusant que rarement ces sensations d'engourdissement, de fourmillements, de chaleur, si fréquents cependant au cours d'une maladie de Parkinson. Les troubles psychiques sont très discrets : il y a plutôt un ralentissement des fonctions intellectuelles.

L'enfant, qui, nous l'avons dit, à terme, pesait 4 kilos présentait une imperforation de l'anus qui fut opérée dès le deuxième jour, opération incomplètement réussie et qu'il fallut parfaire deux mois après.

Tout d'abord, il fut nourri au lait de vache, mais très rapidement il présenta, à ce mode de nourriture, une intolérance absolue; on lui donna alors Pelargon et Nestlé. A l'heure actuelle, on est revenu au lait de vache associé aux farines lactées.

A l'examen, ce petit enfant se présente comme un rachitique grave, sa fontanelle est béante, il a eu sa première dent à quatorze mois, ses muscles sont flasques, le ventre est mou, le palais est ogival, et la luette manque.

L'hépatomégalie et la slénomégalie des adénopathies dans les plages ganglionnaires, le phimosis viennent compléter un tableau où s'intriquent en un très curieux mélange : malformations congénitales et rachitisme.

En somme, de la lecture de ces observations, doivent être retenus deux faits qui donnent leur note d'originalité et de rareté à ce cas :

— Amélioration de la maladie de Parkinson par la grossesse.

— Coexistence de malformations congénitales chez le nouveau-né.

Dans l'étude que nous nous proposons de cette observation, nous suivrons le plan suivant :

1° Rappel des observations antérieures de maladie de Parkinson et de grossesse;

2° Conclusions auxquelles arrivent les auteurs;

3° Etude de l'évolution du Parkinson pendant la grossesse;

4° Modalités du travail;

5° Quels sont les aspects du fœtus? Quel est son état Présente-t-il des encéphalopathies, des malformations?

6° La grossesse a-t-elle ou non un rôle défavorable sur l'évolution du Parkinson?

Nous tirerons, enfin, les conclusions que l'étude de notre observation nous aura inspirées.

OBSERVATIONS ANTÉRIEURES

Rares, avons-nous dit, sont les observations de puerpéralité au cours de la maladie de Parkinson. Il s'agit chez les femmes en période d'activité génitale de Parkinson post-encéphalitique, Roques, en 1928, relève dans une revue, de 139 cas publiés, 64 grossesses arrivant à terme (soit près de la moitié), 30 décès avant accouchement, 25 accouchements prématurés, 19 accouchements provoqués et une grossesse extra-utérine. Il en conclut que dans les cas sévères la mort survient avant l'accouchement, dans les cas les plus légers, la gestation arrive à terme, l'accouchement prématuré s'observe dans les cas intermédiaires.

Dans tous les cas, l'auteur constate que le travail de l'accouchement, loin d'être rendu difficile est, au contraire, toujours facile, sans accident et avec un minimum de douleurs. Une application de forceps est souvent nécessaire, en présence de phénomènes fréquents d'inertie.

L'encéphalite aiguë n'a aucune influence sur les suites de couches. Elle peut, par contre, retentir plus ou moins gravement sur le fœtus. L'enfant peut, dès sa naissance, présenter des signes d'encéphalite qui peuvent entraîner la mort. La transmission se fait par le lait maternel et par voie transplacentaire.

En résumé, dans ces cas, l'encéphalite se comporte, lorsqu'elle évolue chez une femme enceinte, comme la majorité des maladies infectieuses, elle prend une forme sévère et compromet la gestation. En dehors de la synthèse réalisée par Roques, rares sont les observations touchant ces cas, en 1896, dans la revue de neurologie il n'en paraît que deux cas : un publié par Pulido où l'on rapporte l'observation d'une femme enceinte de deux mois, chez laquelle ont apparu les premiers symptômes d'une encéphalite d'une forme parkinsonienne, et l'autre, dont l'observation appartient à Rathery, d'une encéphalite à forme parkinsonnienne chez une femme enceinte et son étude pendant sa grossesse.

Plus récemment, en 1922, Guillain et Gardin publient

deux cas dans le *Bulletin de la Société Médicale de Paris* et l'autre par Régnier dans le *Marseille Médical.*

Arthur Achard publie dans la revue *Gynécologie et Obstétrique,* quatre cas :

Le premier cas raconte l'histoire d'une femme de 37 ans qui avait eu six accouchements normaux avant sa maladie actuelle. Peu après l'apparition d'une septième grossesse, elle présente les signes caractéristiques de Parkinson. La grossesse évolue normalement. Pendant l'évolution on ne fait pas de traitement spécial de l'affection neurologique. A huit mois de grossesse, il se produit un accouchement normal de présentation céphalique; il naquit un enfant prématuré d'aspect normal qui pesait à la naissance 2.350 grammes. La puerpéralité se développa normalement.

Dans le deuxième cas, la maladie de Parkinson, survenant après une grippe provoque un avortement au dernier mois de la grossesse.

Le troisième cas révèle une histoire semblable.

Le quatrième cas, le plus complet et le plus intéressant de tous, mérite, par les constatations pathogéniques qu'on peut en retirer, une description plus complète :

Il s'agit de Madame F..., âgée de 46 ans.

Antécédents personnels : rougeole, coqueluche. En 1928, grippe ayant été accompagnée pendant deux jours d'un amaigrissement spécial et ayant évolué presque sans traitement.

Ce tableau grippal a été accompagné de haute température et de lassitude persistant six jours après son début. Normale jusqu'il y a trois ans, elle a commencé à sentir de la rigidité et du tremblement du membre supérieur droit qui se sont étendus après au membre inférieur du même côté et ensuite aux autres membres jusqu'à présenter l'état actuel. Il s'agit d'une ancienne hépatique chez laquelle on est intervenu par une opération sur les voies biliaires. Elle a eu sept accouchements normaux avant le début de sa maladie parkinsonnienne; elle a eu un avortement.

Entrée au service le 6 août 1934, avec une aménorrhée

de trois mois et un tableau d'hyperémésis qui se traduit par des vomissements alimentaires et bilieux, amaigrissement, asthénie généralisée, fatigue, céphalalgie depuis deux mois.

En même temps, elle accuse un tremblement des membres supérieurs, particulièrement le droit, et une rigidité spéciale des membres inférieurs. A ce synchrome moteur s'ajoutent des altérations du caractère et elle est devenue triste et farouche, ayant une grande tendance à pleurer d'autant plus remarquable qu'elle était gaie et optimiste jusqu'à sa maladie. Elle se plaint aussi d'une certaine perte de mémoire. Au moment de son entrée, c'est une malade en état général affaibli, les muqueuses sont bien colorées. On remarque au premier coup d'œil son faciès étrange, physionomie inexpressive, figée, avec un léger tremblement de la musculature innervée par le facial.

La langue présente des mouvements de trombone typique. La parole est monotone. Il n'y a pas de nystagmus, les réflexes pupillaires sont normaux.

Le tremblement est visible clairement aux membres supérieurs, beaucoup plus marqué à droite qu'à gauche. C'est un tremblement de rythme lent qui disparaît lorsqu'on exécute des mouvements volontaires.

Signes de la roue dentée de Negro, de Souques positifs. Il n'y a pas de Babinsky.

L'examen génital montre un col ramolli avec orifice externe fermé, corps utérin globuleux correspondant à une grossesse de trois mois.

La malade fut traitée par des séries de quinze injections de trois médicaments par la voie endoveineuse en employant, à la fois, 5 cc., 6 cc., 2 cc. de salicylate d'iodure et de cacodylate respectivement. Avant l'accouchement, au début du travail, se fit une crise éclamptique.

L'accouchement est normal; le fœtus, à terme, pesait 3 kg 100. Il était normal.

Bret et Faure, eux, rapportent trois cas de grossesse survenant chez une parkinsonienne post-encéphalitique : dans chacun des cas la grossesse influence défavorablement le Parkinson. Les produits de la conception sont normaux.

De cet ensemble d'observations, nous croyons pouvoir formuler les conclusions suivantes :

1° La maladie de Parkinson post-encéphalitique ne paraît pas avoir d'influence sur l'évolution de la grossesse;

2° La grossesse a agi en sens défavorable sur le syndrome parkinsonien, aggravant l'évolution, pouvant même dans un cas provoquer une fausse éclampsie;

3° Le tonus utérin n'a pas été modifié ainsi que les phénomènes plastiques préparatoires du travail d'accouchement;

4° La puerpéralité a été normale dans tous les cas, la maladie n'ayant pas paru influer sur elle; elle a, par contre, aggravé cette dernière en augmentant l'hypertonie;

5° La maladie parkinsonienne ne paraît pas agir défavorablement sur le produit de la conception.

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA MALADIE DE PARKINSON

De l'étude des observations antérieurement publiées, il est apparu que la grossesse survenant au cours d'une maladie de Parkinson évoluant lentement et progressivement ne modifie en aucune manière l'allure de cette évolution.

En conclusion de son observation où la maladie semble s'être aggravée après l'accouchement, Achard conclut que la grossesse a aggravé la maladie. Il en accuse l'hypertonie « étant donné la perturbation manifeste qui existe chez les parkinsoniens dans le sens de l'exagération de leur tonicité musculaire, nous nous demandons s'il ne serait pas possible de penser que, chez cette malade en travail d'accouchement, les hormones circulantes auraient pu favoriser une exagération de cette tonicité déjà altérée au maximum jusqu'à arriver à la production d'une vraie crise convulsive; cela ajouté au tremblement constant que ces malades présentent, simula une convulsion éclamptique ».

Bret et Faure concluent — après les quatre cas qu'ils rapportent — que l'apparition d'une grossesse au cours d'une maladie de Parkinson exerce une influence pratiquement nulle sur l'évolution progressive de celle-ci. Il n'a jamais été constaté, disent-ils, d'amélioration.

Il semble bien que le cas que nous rapportons soit le premier signalant l'amélioration — et amélioration considérable — de la maladie de Parkinson au cours de la grossesse.

INFLUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON SUR LA FONCTION GÉNITALE

Nous envisagerons successivement l'influence sur la grossesse proprement dite, sur le travail et sur le fœtus.

1° Influence sur la grossesse.

La maladie de Parkinson ne semble être ni une cause de stérilité ni un facteur d'avortement ou d'accouchement prématuré. Des observations que nous avons pu relever, nous ne notons qu'un seul cas d'avortement. Quant à la grossesse, elle ne semble nullement perturbée par la maladie de Parkinson. Dans aucune des observations nous n'avons relevé de troubles spéciaux et, en particulier, pas de signes d'intoxication gravidiques. Tous les différents auteurs semblent être d'accord sur l'absence d'influence de la maladie.

Notre cas est en parfaite harmonie avec les faits constatés antérieurement.

2° Influence de la maladie de Parkinson sur le travail.

Ici les opinions divergent.

Pour Roques, le travail est facile, plus aisé que chez les individus normaux. Il semble que notre observation rentre dans ce cas.

3° Influence de la maladie de Parkinson sur le fœtus.

Elle semble être ici tout à fait différente de ce qu'elle peut être au cours de l'encéphalite aiguë.

D'une manière générale, le nouveau-né de la parkinsonienne est d'apparence normale et ne présente aucun signe neurologique particulier. Les statistiques, parmi les observations antérieurement publiées, ont montré leur accord à ce sujet : la maladie de Parkinson n'a pas de retentissement sur le nouveau-né.

Parmi les cas ultérieurement publiés, nous remarquons cependant que deux jumeaux nés d'une parkinsonienne sont morts au bout de quelques jours; pour l'un d'eux cette mort fut accidentelle, quant à l'autre, qui pesait 2 kg 170 à la naissance, atteint d'un syndrome diarrhéïque aigu, mourut rapidement. Mais ces décès ne semblent pas être en rapport avec la maladie de la mère. Tous les deux étaient à leur naissance normalement constitués et pesaient respectivement 2 kg 450 et 2 kg 170.

Dans deux cas publiés par Bret et par Faure, une malade eut une fille de 3 kg 400 et une autre, un garçon de 2 kg 900 qui s'éleva normalement. A l'hôpital Baudelocque, fut observé un enfant présentant un strabisme et un angiome, trois autres ayant des troubles du développement. Toutes les réactions biologiques pour dépister la syphilis furent négatives.

D'après Jorge, la maladie n'amène aucun accident dystonique, le travail est normal, de durée moyenne, survenant à terme. Kanter et Karvians rapportent deux observations où le travail s'est déroulé tout à fait normalement.

L'auteur espagnol Ramirez a publié les observations de deux malades : la première avait présenté antérieurement au début de sa maladie un accouchement normal. Depuis l'installation des manifestations, cette femme eut deux grossesses terminées par deux accouchements qui se déroulèrent très rapidement. La deuxième, qui était une primipare, accoucha également d'une façon extrêmement rapide.

Karvians, dans une observation, tout en remarquant que le tonus utérin n'a pas été modifié, pas plus que les phénomènes préparatoires au travail, note que le Parkinson a agi défavorablement en déclanchant une crise pseudo-éclamptique au cours du travail.

Il semble donc — et notre observation vient ici à l'appui des faits observés antérieurement — que la maladie de Parkinson ne modifie aucunement l'allure générale de l'accouchement. Sans doute, certains faits isolés ont été notés et ne semblent avoir que la valeur de coïncidence. Par contre, il est communément observé une diminution sensible du caractère douloureux, des contractions et une accélération manifeste du travail.

Aussi, si l'on peut affirmer que l'existence d'une maladie de Parkinson n'empêche pas l'évolution d'une grossesse jusqu'à terme, il existe néanmoins des phénomènes qui entravent le développement normal du fœtus pendant celle-ci. Sur la quasi totalité des observations — sauf une où l'enfant pesait 3 kg 400, les nouveaux-nés pesaient moins de 3 kilos. Voron signale 2 kg 800, et dans deux observations rapportées par Achard, ils n'atteignaient pas 2 kg 600.

L'existence d'une maladie de Parkinson entraîne vraisemblablement des phénomènes trophiques aboutissant à une insuffisance pondérale du fœtus pouvant entraîner ultérieurement des difficultés d'élevage.

L'examen des placentas n'a rien montré de spécial : le rapport poids du fœtus, poids du placenta est normal. La maladie n'exerce aucune influence ni sur les suites de couches ni sur l'allaitement.

PATHOGÉNIE

Comment pouvons-nous expliquer ces phénomènes complexes à savoir les influences réciproques de la maladie de Parkinson et de la grossesse, influences qui, nous l'avons dit, dans la presque totalité des cas, sont largement défavorables.

Actuellement, la maladie de Parkinson est considérée comme une maladie organique des centres nerveux. Elle est conditionnée par des lésions du locus niger et du corps strié. Il s'agit quelquefois de grosses lésions macroscopiques — hémorragie ou ramollissement des noyaux optos striés, tumeurs du strio pallidum et du locus niger — ou bien lésions plus discrètes — hémorragies punctiformes ou lacunes de désintégration. Ce bref rappel anatomo-pathologique permet de comprendre la physio-pathologie du syndrome parkinsonien. Un grand nombre de phénomènes se ramènent à l'hypertonie : l'hypertonie tonique détermine la rigidité permanente, l'hypertonie clonique engendre des mouvements intermittents rythmiques comme le tremblement. La perte des mouvements automatiques s'explique par l'exagération des réflexes de posture qui empêchent les mouvements passifs de se produire. Les lésions produites dans le corps strié le privant de sa fonction frénatrice entraînent et déclanchent les mouvements involontaires que l'on observe dans ce syndrome.

ENDOCRINOLOGIE DE LA GROSSESSE

Quelle explication pathogénique pouvons-nous donner quant aux rapports de la maladie de Parkinson et de la grossesse, les hypothèses que l'on peut émettre à propos de l'aggravation ou de l'amélioration du Parkinson.

Nous allons tout d'abord étudier la physiologie de la grossesse :

— Les hormones existant dans les humeurs et les tissus au cours de la gestation.

— Les facteurs expérimentaux qui agissent sur la gestation.

Les hormones humorales et tissulaires comprennent

— Les substances œstrogènes.
— La progestérone et le prégnandiol.
— Les substances gonadotropes.
— Les substances post-hypophysaires et ocytociques.
— Les substances androgènes.

1° Les substances œstrogènes.

Ce sont les recherches d'Allen et de Doisy qui conduisirent à la découverte de la folliculine.

On l'a trouvée non seulement dans le liquide amniotique et dans le placenta, mais encore dans le corps jaune, dans le foie, le rein, la surrénale, les matières fécales, la salive. Elle existe aussi dans le sang et les urines en renferment une quantité considérable. On s'accorde à placer entre 400 et 500 unités par litre d'urine le maximum de folliculinurie au cours d'un cycle menstruel normal, alors qu'on peut en trouver 100.000 chez la femme enceinte. Cette folliculine urinaire n'est pas représentée par une seule espèce chimique, différentes œstrogènes étant éliminées côte à côte — l'œstriol et l'œstrome — qui se trouvent sous deux états distincts, une forme libre et une forme combinée.

On donne à la courbe d'excrétion de la folliculine urinaire une forme ascendante à partir du troisième mois de la gestation, avec un maximum au moment du terme. Puis on assiste à une diminution rapide des quantités hormonales rejetées après la délivrance.

2° *Les progestérones et les prégnandiols.*

La recherche de la progestérone est beaucoup plus complexe que celle des substances œstrogènes.

Elle se présente sous deux formes cristallines différentes : le corps jaune de la femme enceinte est plus particulièrement riche en progestérone active. La quantité en augmente dans les derniers mois de la grossesse; on n'en trouve plus trace quand le terme approche.

A l'inverse de la folluculine, la progestérone est rare dans l'urine, cela étant dû au fait qu'elle est désintégrée dans l'organisme. Ce sont les produits de cette démolition qui sont excrétés et ils sont biologiquement inactifs.

3° *Substances gonadotropes.*

Elles sont particulièrement abondantes dans le placenta et dans les urines. L'organisme de la femme enceinte en est littéralement inondé. On les a signalé dans le sang, le liquide amniotique, le liquide cérébro-spinal, la salive, la sueur, le suc gastrique. Dans les urines l'excrétion des gonadotrophines se poursuit tout au long de la grossesse. Le maximum se situe au début de la gestation.. Après avoir franchi ce sommet, l'excrétion va baisser considérablement et ne subit plus que de légères variations jusqu'au terme. De 100.000 unités par litre d'urine au cinquantième jour de la grossesse, elle tombe à 8.000 unités à partir du deuxième mois.

Notons, en outre, qu'au cours des grossesses pathologiques, la quantité de gonadostimuline est très augmentée.

4° *Substances post-hypophysaires et ocytociques.*

On a pu extraire du lobe postérieur de l'hypophyse des produits aux propriétés pharmacodynamiques multiples exerçant en particulier, des actions pigmentaires, antidiurétique, hypertensive et ocytocique.

Elles sont au nombre de deux :

— L'ocytocine.

— La vasopressine : hypertensive par vaso-constriction et anti-diurétique.

Tous ces faits ont naturellement attiré l'attention sur un rôle éventuel de l'hypophyse postérieur au cours de la grossesse. On a supposé que la grossesse s'accompagnerait d'un hyper fonctionnement post-hypophysaire. Le placenta neutraliserait l'action hypertensive de la vaso-pressine, mais ce mécanisme correcteur serait défaillant dans la prééclampsie.

5° *Substances androgènes.*

Elles existent seulement en petites quantités dans la cortice surrénale des urines de la femme enceinte.

Ces différentes hormones jouent un rôle différent dans la pathogénie des arrêts de la gestation où des troubles divers observés dans le courant de la grossesse.

Elles agissent :

— En neutralisant, par antagonisme hormonal, l'influence de facteurs indispensables tels que les corps gonadotropes ou la progestérone.

— En attaquant directement les organes qui fournissent les facteurs indispensables comme l'hypophyse ou le corps jaune.

— En déréglant la fonction de la musculature génitale et en suspendant le transit tubaire ou en provoquant des contractions utérines expulsives.

— En lésant les formations placentaires.

— En traversant le placenta et en exerçant une action nocive sur les fœtus.

La progestérone et la désoxycorticostérone ne semblent pas jouer de rôle défavorable sauf, peut-être, en ce qui concerne les corps jaunes qui semblent légèrement atteints.

La testostérone, par contre, est d'action beaucoup plus active. Elle fait obstacle au voyage transtubaire des œufs par une action musculaire. Plus tard, elle est capable d'interrompre la gravidité par la mort des fœtus. Tout d'abord,

on avait invoqué une influence sur l'hypophyse, et par cette voie, sur le corps jaune gestatif. Mais, comme le rôle abortif persiste en présence des progestérone, on songe maintenant à une action directe ou indirecte sur le fœtus. Le rôle le plus important dans la pathogénie des avortements semble devoir être réservé aux substances œstrogènes et en particulier à la folliculine.

Il a été, en effet, nettement démontré que la folliculine peut entraver la grossesse dans certaines conditions. Plusieurs hypothèses s'offrent à l'esprit pour expliquer cette propriété :

— Action toxique sur les œufs ou sur le fœtus.

— Effet nocif sur la parenchyme lutéïnique par voie directe ou hypophysaire.

— Excitation du miomètre en synergie avec l'ocytocine.

— Influence directe sur l'endomètre ou sur le placenta.

— Neutralisation des effets de l'hormone progestative d'origine lutéïnique ou placentaire.

L'hormone folliculaire est abortive soit en déterminant des hémorragies inter-utéro-placentaires par suite de la croissance et de la distention utérines, soit en provoquant des contractions rythmiques exagérées de la matrice.

En outre, la folliculine modifie la réponse de l'utérus aux agents hypertonisants comme l'extrait post-hypophysaire ou l'ergot de seigle : on obtient des contractions amples au lieu d'une tétanisation.

La motilité utérine constitue un élément de premier plan dans le problème de la physiologie gravidique : elle régit, en effet, la parturition. Elle est soumise à plusieurs influences hormonales au cours de la grossesse, les œstrogènes et les divers ocytociques la stimulent; la progestérone et les gonadotrophynes la réfrénent. Il s'établit un équilibre entre ces facteurs antagonistes et c'est au profit de ces derniers.

De nombreux agents peuvent retentir sur la motilité du miomètre, ils sont de nature nerveuse, chimique, mécanique et hormonale.

Bien que l'utérus possède une riche innervation, les facteurs nerveux ne paraissent pas exercer une influence décisive. En effet, comme l'a montré l'expérience de Goltz en 1896, la destruction de la moëlle dorso-lombaire ne nuit en aucune façon à la mise-bas. Les agents chimiques interviennent sans doute comme des adjuvants par leur action sur la musculature utérine : ce sont, en particulier, le p H sanguin, lésions K et Ca, l'acide carbonique. L'utérus étant un muscle creux, on pourrait s'attendre à un rôle important des agents mécaniques parce que la distension crée des conditions favorables à la contractilité. Mais celle-ci paraît alors subjuguée par des forces plus puissantes. Il est, en effet, étonnant que l'utérus se contracte sur un polype et demeure inerte vis-à-vis d'un fœtus. Aussi bien les facteurs mécaniques peuvent être profondément modifiés sans qu'il en résulte de conséquences. L'accouchement se produit en général à terme dans les cas de grossesse gemellaire et d'hydramnios; la taille des fœtus devient excessive dans les expériences de prolongation de la grossesse. En réalité, les facteurs hormonaux constituent les éléments essentiels. Et les expériences permettent de ranger les hormones en deux classes : celles qui favorisent la motilité utérine comme la folliculine et les ocytocines, celles qui exercent, au contraire, un effet empêchant comme la progestérone et les corps gonadotropes. Les secondes l'emportent sur les premières jusqu'au moment du terme; une rupture d'équilibre survient à cette époque en faveur des substances stimulantes.

Les hormones peuvent passer de la mère au fœtus. Elles franchissent la barrière placentaire dans la dernière partie de la gravidité ce fait a été confirmé par les expériences de Courrier en 1930. L'administration d'œstrogène à la mère déclenche une crise régulière chez les petits cobayes qui présentent à la naissance un orifice vulvaire béant et congestionné, des cornes utérines volumineuses, une réaction vaginale et des mamelles secrétant du colostrum chez le mâle comme chez la femelle.

Les hormones passent-elles du fœtus à la mère? Ce fait est discuté; il semble que l'insuline du fœtus ne passe chez la mère que dans les derniers jours seulement qui précèdent la parturition, provoquant ainsi une diminution

du sucre sanguin maternel. Il semble qu'il en soit de même pour la thyroxine.

Comment expliquer, après cet exposé physiologique, les modifications malheureuses que la maladie de Parkinson apporte dans l'évolution de la grossesse? Celles-ci semblent difficiles à définir car ce n'est seulement, rappelons-le, que dans un tiers des cas environ que le parkinsonisme agit défavorablement sur la grossesse; les autres cas, les deux tiers étant insensibles aux modifications apportées dans l'organisme par l'encéphalite et le parkinsonisme.

Lorsqu'il y a des accidents, ceux-ci surviennent dans la première partie de la grossesse, entre le premier et le deuxième mois. C'est à cette époque-là que les hormones circulant dans le sang sont les plus nombreuses et dans la plus grande quantité. Il faut donc penser, étant donné surtout l'exagération de leur tonicité musculaire, que ces hormones, par leur action sur les noyaux gris centraux, ont favorisé une modification de la tonicité déjà altérée dans le sens de l'exagération et cela jusqu'à arriver à l'éclosion d'une vraie crise convulsive. Une seconde hypothèse peut être émise, basée sur la connaissance des facteurs psychiques chez les parkinsoniens. Ils ne se possèdent pas au point de vue émotif, leur état psychique ne correspond pas à leur état physique soit qu'ils se montrent déprimés sans cause spéciale, soit qu'au contraire ils se montrent gais dans les cas graves.

Il est possible que l'on puisse tenter de donner une explication aux aggravations du Parkinson par la modification des éléments psychiques auxquels a pu être en proie une femme enceinte. Et, venant corroborer cette hypothèse, l'étude des faits : deux crises pseudo-éclamptiques, sans albuminurie, ni hypertension artérielle, une crise convulsive, tels sont les éléments constatés. Ne peut-on pas trouver là une explication au cas que nous avons exposé dans ce travail et qui se place si curieusement à l'opposé de toutes les observations antérieures.

CONCLUSIONS

I. — Ce travail tire, croyons-nous, son intérêt et son originalité de l'observation inédite qu'il renferme et dont les caractères s'opposent à tous les autres cas d'association grossesse-syndrome parkinsonien que nous avons pu relever dans la littérature.

II. — En effet, dans le cas personnel que nous rapportons, l'état gravidique a déterminé une amélioration considérable des symptômes parkinsoniens, qui n'ont repris leur évolution progressive qu'après l'accouchement.

Cette constatation nous a paru être en opposition avec celles enregistrées par les autres auteurs.

III. — Le syndrome parkinsonien n'a nullement influencé la grossesse ou l'accouchement; ce dernier a été aisé.

IV. — L'enfant issu de cette parkinsonienne était porteur de nombreuses malformations congénitales (palais bifide, absence de luette, strabisme, atrésie de l'anus, cryptorchidie).

Aucun fait semblable n'a été relevé à notre connaissance.

V. — Les influences réciproques de la grossesse sur les syndromes extra-pyramidaux suscitent des hypothèses que nous avons brièvement exposées au cours de notre étude physio-pathologique : influences hormonales de l'état gravidique sur la région opto striée et mésocéphalique en particulier, dans le sens de l'excitation ou de l'inhibition des centres tonigènes.

Le Président de la thèse
SOREL

Vu : Le Doyen,
CALVET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 19 mars 1947.
Le Recteur,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD. — **Maladie de Parkinson pendant la grossesse.** Gynéc. et Obstétrique, Novembre 1937.

GUILLAIN et GARDIN. — **Evolution d'une grossesse chez une malade présentant un syndrome parkinsonien consécutif à une encéphalite léthargique.** Société Médiale des Hôpiatux.

J BRETET-FAURE. — **Influences réciproques de la maladie de Parkinson et de la grossesse.** Revue Française de Gynécologie. Maladie de Parkinson et grossesse. Progrès Médical, Juin 1945.

COURRIER. — **Endocrinologie de la gestation.**

Toulouse — Imprimerie du Centre, 28, Allée Jean-Jaurès